ZU_2013_Hirurg_1.qxd 15.03.2013 16:17 Page 16

Quo vadis: пути сохранения антибиотиков как уникального ресурса человечества

12-15 декабря в крупнейших городах Украины (Киеве, Харькове, Донецке, Днепропетровске) состоялась первая Ежегодная межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная терапия резистентных инфекций», в которой приняли участие ведущие отечественные и зарубежные специалисты. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в настоящее время является одной из наиболее значимых проблем мирового медицинского сообщества, сохранение же антибиотиков для будущих поколений считается приоритетной задачей медицины.
Первая конференция прошла 12 декабря в г. Киеве. Вниманию аудитории были представлены выступления ведущих на сегодняшний день специалистов в области лечения инфекций в ОРИТ и отделениях хирургического профиля.

Открыл работу конференции **директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (РФ), доктор медицинских наук, профессор Роман Сергеевич Козлов.** Доклад был посвящен проблемам нозокомиальной инфекции. Были проанализированы уровни резистентности выделенных микроорганизмов в стационарах России.

– С каждым десятилетием в арсенале врачей появляется все меньше и меньше новых антибактериальных препаратов: если в период 1983-1987 гг. было синтезировано 16 новых антибиотиков, в 1993-1997 гг. – 10, то с 2003 по 2009 год – лишь 3. Поэтому каждый из них является значительной ценностью не только для нашего, но и для будущих поколений, а сохранение их активности уже сегодня является приоритетной задачей медицины во всем мире. Согласно официальным данным, в России распространенность нозокомиальных инфекций (НИ) составляет 26-30 тыс. в год, хотя предполагаемое реальное их количество может достигать 2-2,5 млн/год (Н.А. Семина, 2006).

На протяжении последних лет во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к разным классам антибактериальных препаратов, при этом известно, что резистентность возбудителей нозокомиальных инфекций существенно отличается не только в различных регионах страны, но даже в разных отделениях одного стационара. В то же время для определения тенденций антибиотикорезистентности на региональном, национальном и международном уровнях и более глубокого исследования механизмов формирования нечувствительных штаммов проводятся многоцентровые эпидемиологические исследования.

По данным исследования РЕВАНШ, проводившегося в 2006-2007 гг. с участием отделений реанимации и интенсивной терапии 35 стационаров 26 городов РФ, нозокомиальные инфекции наиболее часто вызывают неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы (39,7%), из которых наиболее часто высевается P. aeruginosa (26,4%) и Acinetobacter spp. (11,1%). На втором месте – представители семейства Enterobacteriaceae (34,5%). Грамположительные микроорганизмы занимают третье место. Основными возбудителями в этой группе являются представители рода Staphylococcus (20,0%). 5,6% занимают Enterococcus spp. В целом полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных авторов. Интересен тот факт, что по предварительным данным исследования МАРАФОН (Р.С. Козлов, Submitted to ICAAC, 2012), нозокомиальные инфекции возникают у людей среднего (трудоспособного) возраста. Средний возраст пациентов с НИ составил 41,8%, при высоком уровне летальности на первом месте находятся 28,0%. По локализации НИ на первом месте инфекции нижних дыхательных путей (28,8%), на втором – инфекции кожи и мягких тканей (25,0%), на третьем – инфекции кровотока 16,3%. Далее идут инфекции мочевыводящих путей – 4,5%, интраабдоминальные инфекции – 4,4% и инфекции костей и суставов – 0,6%.

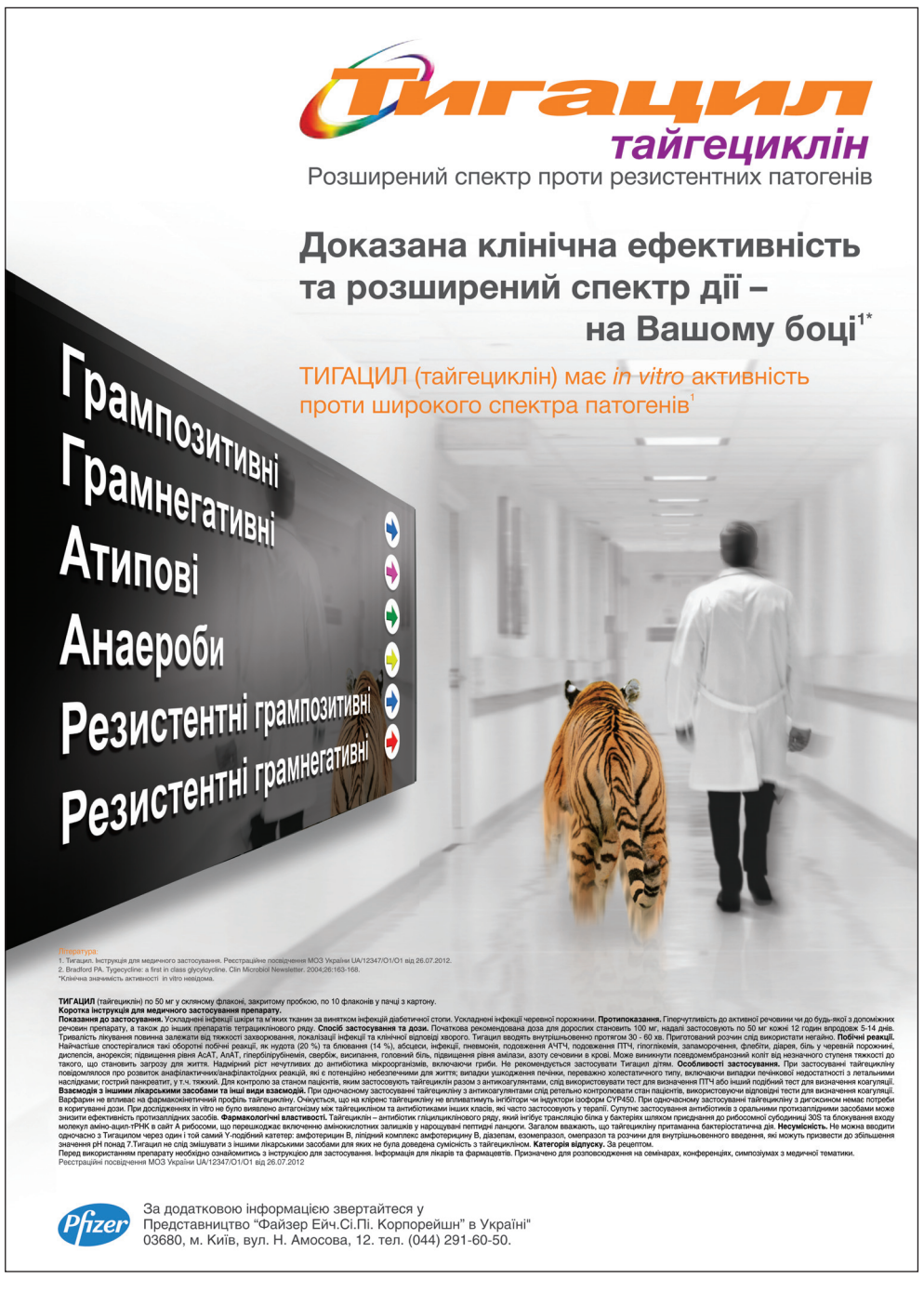
Динамика резистентности нозокомиальных штаммов к существующим классам антибиотиков вызывает огромную обеспокоенность. Наибольшие опасения возникают в связи с растущей частотой выявления нозокомиальных патогенов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Причиной этого является отсутствие политики применения антибактериальных препаратов как на уровне отдельно взятого стационара, так и на уровне страны, избыточное количество генериков, отсутствие выявления резистентности, связанной с БЛРС. Кроме того, существуют не зависящие от нас факторы селекции БЛРС продуцентов: связь генов с мобильными генетическими элементами, перенос конъюгативными плазмидами, клональное распространение, гипермутабельность штаммов – продуцентов, сцепление генов БЛРС и детерминант устойчивости к различным антибиотикам. По данным исследования РЕВАНШ, 70,1% энтеробактерий продуцируют БЛРС, что значительно превосходит аналогичные показатели в других странах, занимая лидирующее место в Европе, значительно опережая таковую в клиниках Греции (27,4%), Португалии и Хорватии (15,5 и 15% соответственно), Турции (13%). Причем резистентные к цефалоспоринам III поколения микроорганизмы (соответственно, продуцирующие БЛРС) выявляются не только в отделениях онкологии/гематологии (90,9%), ОРИТ (78,1%), хирургии (57,4%) но и в отделениях терапевтического профиля – 50%. Даже к карбапенемам, которые ранее считались препаратами с наименьшей индукцией резистентности, стали выявляться устойчивые штаммы. Так, в 2009-2011 гг. в лаборатории НИИАХ получены 27 нечувствительных к карбапенемам штаммов K. pneumoniae из отделений реанимации 5 стационаров гг. Москвы, Новосибирска, Краснодара и Тюмени (РФ). Имеются данные об аналогичной ситуации в странах Западной Европы. Вызывает настороженность и рост значимости Acinetobacter spp. в этиологии НИ в связи с его устойчивостью ко многим антибиотикам широкого спектра действия: резистентность к цефоперазону выявлена у 97,6% тестируемых штаммов, цефотаксиму – 93,4%, ципрофлоксацину – 90,1%, амикацину – 78,1%, левофлоксацину – 73,3%. Процент карбапенемпродуцирующих штаммов составил 2,7% (РЕВАНШ).

Резистентность нозокомиальных грамположительных микроорганизмов также нарастает стремительно. Если нечувствительность (резистентные + умереннорезистентные) S. aureus в 2001-2002 гг. к рифампицину была 6,9%, левофлоксацину – 9 %, ципрофлоксацину – 13%, клиндамицину – 27,1%, гентамицину – 30,6%, тетрациклину – 37%, эритромицину – 39,5%, хлорамфениколу – 42,9%, то в 2006-2007 гг. эти показатели выросли до 24,8, 52,8, 54, 43, 53,2, 41,9, 50,8, 57% соответственно. Процент метициллинрезистентных S. aureus (MRSA) вырос с 33,4 (2001-2002 гг.) до 54% (2006-2007 гг.). Среди Enterococcus spp. необходимо выделить 2 микроорганизма – E. faecalis и E. faecium, имеющих различные уровни резистентности к антибиотикам широкого спектра действия: к левофлоксацину 11 и 39,1%, ампициллину 4 и 66,1%, ципрофлоксацину 70 и 88,1% соответственно.

Подводя итог вышесказанному, докладчик отметил, что на сегодняшний день существует лишь ограниченное количество препаратов, способных преодолеть активность большинства резистентных микроорганизмов: активность продуцентов β-лактамаз расширенного спектра гарантированно преодолевают карбапенемы, тайгециклин, цефоперазон/сульбактам (во многих случаях). Было отмечено, что тайгециклин (Тигацил) способен преодолевать многие механизмы резистентности как грамотрицательных, в том числе БЛРС, карбапенемазопродуцирующие, так и грамположительных микроорганизмов (активен в отношении MRSA). Резистентные грамположительные штаммы чувствительны к линезолиду, тайгециклину, даптомицину. Это позволит измененить существующий подход к принципам стартовой антибактериальной терапии, в частности, по возможности избежать назначения карбапенемов.

Руководитель отделения общей, абдоминальной и торакальной хирургии Клиники Пейне, доцент Академического госпиталя Ганноверского медицинского университета (Германия), доктор медицины Кристиан Экман представил данные, позволяющие рассматривать тайгециклин в качестве одного из наиболее ценных антимикробных препаратов в хирургической практике.

После инфекции легких причинами сепсиса являются осложненные интраабдоминальные инфекции (оИАИ) в 25-30% случаев и осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) – в 8-10% случаев. Пациентам с указанными патологиями должно выполняться необходимое хирургическое вмешательство. Обсуждение выбора и объемов оперативного вмешательства выходят за рамки данной статьи. Назначение адекватной антибактериальной терапии с использованием наиболее современных препаратов является необходимой составляющей лечебного процесса.



ZU_2013_Hirurg_1.qxd 15.03.2013 16:17 Page 17

В настоящее время с этой целью используется новый антибиотик широкого спектра действия – тайгециклин (Тигацил). В докладе были представлены клинические данные применения Тигацила при оИКМТ и оИАИ.

Некротизирующие инфекции мягких тканей относятся к наиболее тяжелым инфекционным патологиям и обусловливают высокий уровень смертности во всем мире (до 30%).

Профессор поделился собственными данными (K.F. Bodmann, C. Eckmann, Chemotherapy, 2012) клинического использования Тигацила у 1025 пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ), из них 134 были с оИКМТ, 76 – с некротизирующими ИКМТ. Тайгециклин был назначен в качестве терапии первой линии у 56% пациентов, во второй линии у 44% пациентов. Клинический ответ был достигнут у 74% этих больных, а уровень смертности не превышал 23%, что считается хорошим показателем.

Используя матрицу принятия решения при ИАИ, предложенную автором (C. Eckmann, 2012), можно предположить наличие тех или иных возбудителей, что является одним из основных моментов при выборе антибактериального препарата. Так, если при внебольничных оИАИ без факторов риска отсутствует вероятность выделения резистентных штаммов микроорганизмов, P. aurogonosa, Acinetobacter, то при вторичном послеоперационном перитоните, третичном перитоните с высокой долей вероятности будут присутствовать MRSA, ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE), БЛРС продуценты, P. aurogonosa.

В настоящее время тайгециклин подтвердил свою эффективность в лечении большинства осложненных интраабдоминальных инфекций (в том числе вызванных резистентной микрофлорой). Данные крупного метаанализа 11 исследований продемонстрировали отсутствие различий в эффективности тайгециклина и препаратов сравнения (4195 больных, OR 0,96, 95%, CI 0,91-1,13, p=0,60) и отсутствие значительного различия по показателям смертности (5268 больных, OR 1,38, 95%, CI 0,95-2б00, p=0,09) (Vardakas, 2012).

В многоцентровом клиническом исследовании тайгециклина при лечении тяжелых пациентов, проведенном в Германии (под моим руководством), Италии (под руководством профессора Bassetti), Испании (под руководством профессора Curcio) и Латинской Америки (под руководством профессора Balsera), клинический успех при лечении таких пациентов (в том числе с оИКМТ, оИАИ) был достигнут в 74,4% случаев, при этом, по данным итальянских и латиноамериканских исследователей, эффективность монотерапии тайгециклином превышала таковую комбинированного лечения. Впоследствии это было подтверждено данными post hoc анализа, показавшего преимущества монотерапии тайгециклином в достижении клинического успеха перед комбинированной терапией для этих пациентов (Eckmann, 2012). В заключении были рассмотрены основные моменты рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (IDSA, 2012), при выборе антибактериальных препаратов при терапии ИАИ. Сделан акцент на нецелесообразности назначения антибиотиков с антисинегнойной активностью при внебольничных ИАИ и ограничении применения карбапенемов для распространения полирезистентных микроорганизмов и сохранении их активности для будущих поколений.

Таким образом, применение тайгециклина является доказанным при хирургических инфекциях, особенно у тяжелых больных с наличием резистентной микрофлоры (в том числе MRSA, VRE, продуцентов БЛРС, в том числе карбапенемаз).

Доктор медицины, профессор Маттео Бассетти из отделения инфекционных болезней госпиталя Университета святой Марии (г. Удине, Италия) поделился опытом использования тайгециклина в клинической практике.

– К ESCAPE-микроорганизмам (от англ. escape – «ускользать») относят E. faecium, S. aureus, C. difficile, A. baumannii, P. aeruginosa и Enterobacteriaceae: первые буквы этих патогенов и составляют аббревиатуру, как нельзя лучше характеризующую особенности терапии этих инфекций. Именно поэтому появление инновационного антибиотика тайгециклина с широким спектром действия, охватывающим почти все указанные микроорганизмы (за исключением P. aeruginosa), оказалось столь значимым для врачей всех специальностей. Кроме того, тайгециклин обладает высокой активностью в отношении большого количества патогенов, в том числе полирезистентных, – стафилококков, энтерококков, стрептококков, листерий, коринебактерий, энтеробактерий, ацинетобактер, анаэробов, типичных и атипичных респираторных патогенов (исключая Pseudomonas aeruginosa). Благодаря указанным свойствам тайгециклин занимает уникальное место среди других антибактериальных препаратов, ни один из которых не обладает столь широким спектром действия.

В настоящее время тайгециклин подтвердил эффективность в лечении наиболее тяжелых инфекций в отделениях хирургии и ОРИТ. В двойном слепом рандомизированном исследовании (Ellis-Grosse и соавт., 2005), проведенном с участием 1129 больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (как мономикробными, так и полимикробными), монотерапия тайгециклином в нагрузочной дозе 100 мг в/в с последующим переходом на 50 мг в/в каждые 12 ч не уступала по эффективности терапии ванкомицином по 1 г в/в каждые 12 ч и азтреонамом 2 г в/в каждые 12 ч. В двух исследованиях, проведенных Babinchak и соавт. (2005) и Towfight и соавт. (2009), эффективность монотерапии тайгециклином в лечении больных оИАИ была 86,1% vs 86,2% имипинем и 70,4% vs 74,3% цефтриаксон/метронидазол.

Наши итальянские коллеги M. Tumbarello и соавт. (2012) опубликовали работу, в которой подтверждена эффективность тайгециклина в отношении K. pneumoniae, продуцирующей карбапенемазы.

Руководитель подразделения внутренних болезней, инфекций и интенсивной терапии Клиники BDH (г. Грайфсвальд, Германия), доктор медицины Андреас Глюкнер рассказал об особенностях лечения инвазивного кандидоза в отделении интенсивной терапии.

– Инвазивные кандидозы в 90% случаев представлены кандидемией; вторым по частоте встречаемости является инфицирование инородного тела (например, центрального венозного катетера, имплантируемого венозного катетера, водителя ритма, искусственных клапанов); весьма распространенными являются инфекции глубоких тканей и органов (например, эндокардит, перитонит, цистит, пиелонефрит, остеомиелит, энцефалит, менингит, гепатолиенальный кандидоз, интраабдоминальный абсцесс), при этом самым опасным является диссеминированный процесс. Первичным источником кандидемии обычно является пищеварительный тракт. В условиях отсутствия противогрибковой терапии или ее неадекватности кандидемия быстро становится персистирующей.

Считается ли инвазивный кандидоз проблемой в условиях современной медицины? К сожалению, в настоящее время ответ на этот вопрос является утвердительным, поскольку при несвоевременной диагностике (что связано с неспецифичностью симптомов) и неадекватной терапии отмечается увеличение распространенности инвазивного кандидоза и смертности от данной патологии. Неадекватность терапии в первую очередь подразумевает ее несвоевременность и неправильный выбор противогрибковых препаратов. В крупных рандомизированных исследованиях (A. Kumar, 2009; K.W. Garey, 2006) показано, что выживаемость больных с кандидемией, которым было назначено адекватное лечение, достигала 31%, в то время как неадекватная терапия сопровождалась лишь 4% выживаемостью; кроме того, раннее назначение противогрибковых препаратов в достаточной дозе позволяло уменьшить летальность почти вдвое, а отсрочка лечения даже на 3 дня являлась независимым фактором смертности (p=0,0009).

Таким образом, правильный выбор первичной терапии (препарата, дозировки, пути введения и продолжительности) и мониторинг в процессе лечения с целью контроля ее эффективности – необходимые условия сохранения жизни пациента с кандидемией. Кроме того, независимыми факторами, влияющими на успех проводимой противогрибковой терапии, являются следующие: вид Candida, наличие сопутствующих заболеваний (органной недостаточности), возраст (новорожденные и пациенты пожилого возраста относятся к группе высокого риска смертности от кандидемии), иммунный статус, сопутствующая фармакотерапия. Необходимо помнить, что любой положительный результат гемокультуры на Candida может быть следствием диссеминированного процесса или инфекции глубоких тканей и требовать немедленного проведения противогрибковой терапии. Лечение рекомендуется начинать как можно раньше, при этом его продолжительность должна составлять 14 дней после исчезновения Candida из кровотока (1-я отрицательная гемокультура) и исчезновения симптомов. Когда это возможно, рекомендуется удаление центральных венозных катетеров, а в случае необходимости повторной катетеризации сделать новую пункцию. В течение первой недели пациентам следует провести офтальмологическое обследование, а также последующие заборы гемокультуры для контроля эффективности

Продолжение на стр. 18.

ZU_2013_Hirurg_1.qxd 15.03.2013 16:17 Page 18

Quo vadis: пути сохранения антибиотиков как уникального ресурса человечества

Продолжение. Начало на стр. 16.

терапии и определения ее продолжительности (A. Boehme, 2009; P. Pappas, 2009).

Наиболее новые рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызванных Candida, были опубликованы в этом году Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID). В указанном руководстве отмечается, что эхинокандины, в частности анидулофунгин (Эраксис), являются препаратами выбора для проведения стартовой терапии у пациентов с кандидемией (сила доказательств А).

Анидулафунгин, рекомендованный руководством ESCMID-2012 в качестве лекарственного средства первой линии у пациентов с кандидемией и/или другой инвазивной кандидозной инфекцией, относится к инновационным противогрибковым препаратам. Недавно завершилась III фаза рандомизированного многоцентрового двойного слепого клинического исследования (A.C. Reboli, 2007), в котором показано убедительное преимущество анидулафунгина перед флуконазолом в достижении ответа на лечение (снижение 67 против 46% больных соответственно), снижении уровня смертности (17 против 22% соответственно), а также продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (25 против 35 дней соответственно). Преимущество анидулафунгина перед флуконазолом сохранялось также и в подгруппах пациентов с органной дисфункцией: у больных с печеночной дисфункцией общий ответ на лечение составил 75 против 48% соответственно, у пациентов с почечной патологией – 70 против 53% соответственно, а у лиц, пребывавших на гемодиализе, – 71 против 39% соответственно. Анидулафунгин хорошо переносился практически всеми больными, включая лиц с органной патологией; частота нетяжелых побочных эффектов была сопоставима с таковой в группе флуконазола, при том что риск поражения печени и развития тромбоза глубоких вен в группе анидулафунгина был достоверно ниже (p=0,003). В объединенном анализе 4 проспективных клинических исследований (n=504) также отмечался хороший ответ на анидулафунгин у больных инвазивным кандидозом, включая лиц с множественными очагами инфекции и инфекцией глубоких тканей, даже несмотря на относительно небольшую продолжительность внутривенной терапии с переходом на пероральный прием противогрибковых средств.

Таким образом, необходимо помнить, что инвазивный кандидоз, в условиях поздней или неадекватной терапии ассоциируется с высокой смертностью. Руководство ESCMID-2012 в качестве стартовой терапии инвазивного кандидоза рекомендует использовать эхинокандины (степень доказательности А). Анидулафунгин продемонстрировал высокую эффективность в достижении основных целей терапии при благоприятном профиле безопасности у взрослых пациентов как с органной недостаточностью, так и без нее.

Президент Ассоциации анестезиологов Украины, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Феликс Семенович Глумчер подвел итог мероприятию, отметив, что основным правилом рационального применения антибактериальных преапаратов остается принцип не использовать антибиотики вообще, если это возможно, или хотя бы не использовать слишком много и слишком долго. В первую очередь этот принцип следует применять у пациентов с послеоперационной лихорадкой, которая в большинстве случаев не является следствием присоединения микробного процесса и лишь свидетельствует о наличии нормальной реакции организма на оперативное вмешательство.

Согласно приказу МОЗ Украины № 502 от 29.08.08 в большинстве исследований доказано, что антибиотикопрофилактика (АБП) после закрытия раны не нужна. При сравнении многоразового введения антибиотиков с однократным при антибиотикопрофилактике эффективность не увеличивалась. Для большинства операций сроки АБП не должны превышать суток, при операциях, после которых инфекционные осложнения могут быть опасными для жизни – до 3 суток (S. Harbarth et al., 2000; P. Eggimann, D. Pittet, 2001). Как правило, АБП проводится одним антибиотиком.

Относительно антибиотикотерапии. Эмпирическая антибиотикотерапия должна назначаться в случаях опасных для жизни инфекций. Для большей эффективности необходимо принимать во внимание следующее: негоспитальная или госпитальная инфекция, госпиталитет в отделении, результаты бактериоскопии, локализация инфекции. Комбинированная антибиотикотерапия (2 антибиотика) должна применяться в случаях терапии критических больных, у которых подозревается мультирезистентная инфекция с высоким риском неадекватности эмпирической антибиотикотерапии (T.H. Dellit, R.C. Owens, J.E. McGowan et al., 2007). Своевременная конверсия с внутривенного пути введения антибиотика на пероральный – эффективная тактика для уменьшения длительности лечения в ОИТ и стационаре, способствует снижению стоимости лечения (T.H. Dellit, R.C. Owens, J.E. McGowan et al., 2007).

Активности антибиотика in vitro недостаточно для прогнозирования его эффективности in vivo. Даже при условии высокой активности in vitro антибиотик может терять эффективность вследствие неадекватных концентраций в очаге инфекции или невозможности поддержания достаточной концентрации на протяжении определенного времени, или несоответствия кинетики проникновения антибиотика его бактерицидному механизму. С другой стороны, молекула антибиотика может хорошо диффундировать в многочисленные области тела, но не обладать достаточной антибактериальной активностью. Только учитывая бактериальную чувствительность и фармакодинамические характеристики, можно прогнозировать клиническую эффективность антибиотика.

Нерациональное использование антибиотиков увеличивает стоимость лечения, риск побочных эффектов, риск развития полирезистентных штаммов бактерий, затрудняет диагностику, затушевывая клиническую картину инфекционного осложнения.

Подготовила ***Татьяна Спринсян***

Статья опубликована при поддержке компании Pfizer.
UA-AI-13-001

Повідомлення

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 0
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9
МФО банку:
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Бухгалтер:
Касир:

Квитанція

Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 0
Розрахунковий рахунок: 2 6 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9
МФО банку:
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Актуальні питання хірургії, ортопедії, травматології

Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:
♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку;
♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:
р/р 26000052613363 ФКВ "Приватбанк", розрахунковий центр, МФО 320649 , код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1
Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,
e-mail: podpiska@health-ua.com